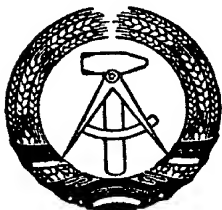


Deutsche  
Demokratische  
Republik



Amt  
für Erfindungs-  
und Patentwesen

# PATENTSCHRIFT

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 3 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

106 086

Zusatzpatent zum Patent: —

Anmeldetag: 16.07.73  
(WP G 01 n / 172 296)

Priorität: —

Ausgabetag: 20.05.74

Int. Cl.:  
G 01 n, 21/52

Kl.:  
42 h, 34/04

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Erfinder: Hesse, Dipl.-Ing. Hans-Christoph

zugleich

Inhaber:

Meßsonde

106 086

5 Seiten

Die Erfindung betrifft eine Meßsonde zur Konzentrationsbestimmung von Stoffen, z. B. zur Bestimmung des Gehaltes von Sauerstoff und Kationen im menschlichen oder tierischen Körper auf der Grundlage der Lumineszenzlöschung.

Es ist bekannt, zur Messung von Sauerstoff im Blut und im Gewebe sowie in der Atemluft polarometrische Verfahren anzuwenden. Diesen Verfahren haften Mängel an, wie z. B. die Temperaturabhängigkeit, die Trägheit in der Anzeige und die Verfälschung des Meßergebnisses durch Sauerstoffzehrung bzw. -verbrauch. Besonders bei der polarometrischen  $pO_2$ -Messung im Zellgewebe bereitet die störanfällige Sauerstoffdiffusion Schwierigkeiten. Bei der Messung von besonders kleinen Konzentrationen bzw. in kleinen Sauerstoffreservoirs macht sich die Tatsache, daß zur Bildung der Meßgröße direkt Sauerstoff verbraucht und dadurch der Meßwert verfälscht wird, störend bemerkbar.

Es ist bekannt, daß die Foto-Lumineszenz (Fluoreszenz, Phosphoreszenz) bestimmter Luminophore durch bestimmte andere Stoffe gelöscht werden kann, wobei das Maß der Löschung von der Konzentration der löschenden Substanz abhängig ist. Befindet sich z. B. in einer Lösung neben dem Luminophor eine Molekülart, die bei oder in der Nähe der Wellenlänge der vom Luminophor (Fluorophor) emittierten Strahlung absorbiert, dann kann eine Verminderung der Lumineszenz eintreten. Bei diesem Löschungstyp geschieht eine Energieübertragung vom Fluorophor zum zweiten Energieabsorber, der eine Elektronenfall darstellen kann. Letzterer kann die absorbierte Energie als Eigenfluoreszenz auf einer von der des primären Luminophors unterschiedlichen Wellenlänge oder als Wärme wieder abgeben, oder er kann dissoziieren. Die Löschung kann also durch Deaktivierung des metastabilen Zustandes oder durch Ladungsträgereinfang und Rekombination geschehen.

Sauerstoff kann eine Verminderung der Fluoreszenzintensität verursachen, die teilweise reversibel ist. Es handelt sich dabei um rasche reversible Löschvorgänge und langsame irreversible Reaktionen. Erstere sind hier hauptsächlich von Interesse. Letztere beruhen vorwiegend auf der Oxydation des Luminophors und sind von einem Verbrauch sowohl des lumineszenzfähigen Indikators als auch des löschenden Mediums begleitet. Besonders empfindlich gegenüber Sauerstoff ist z. B. die Grün-Phosphoreszenz des Farbstoffes Trypflavin. Eine wäßrige Lösung von Trypflavin einer Konzentration von  $3,3 \times 10^{-5}$  mol/l hat z. B. ein Fluoreszenz-Emissionsmaximum bei 505 nm. Ein Absorptionsmaximum liegt in der Nähe bei 700 nm. Phosphoreszenz tritt bei dieser Substanz im Gegensatz zu Fluoreszenz nur bei Adsorption an Silicagel, Papier, Gelatine oder Zellophan auf. Grundlage der Beziehung zwischen der relativen Phosphoreszenzintensität und dem Sauerstoffpartialdruck bei der Löschung ist die Stein-Volmer-Gleichung:

$$I = I_0 / (1 + cp)$$

Darin bedeuten:

$I$  = Phosphoreszenzintensität bei  $p$ ,  $p$  = Partialdruck des löschenden Gases,  $I_0$  = Phosphoreszenzintensität bei Abwesenheit des löschenden Gases,  $c$  = vom Versuchsaufbau abhängiger konstanter Proportionalitätsfaktor.

Zweck der Erfindung ist eine Umgehung der bei der polarimetrischen Messung, insbesondere bei der Messung von Sauerstoff im menschlichen oder tierischen Körper auftretenden Nachteile durch Verwendung einer

universell einsetzbaren Sonde, mit der es möglich ist, Stoffe im Blutkreislauf im Gewebe, auf Gewebeoberflächen und im Atemgas nachzuweisen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Sonde anzugeben, die die Nutzung der Lumineszenzlöschung als physikalisches Phänomen durch Messung der quantitativen Verminderung der Lumineszenzintensität einer Indikatorprobe bei Berührung mit den entsprechenden, die Lumineszenz löschenden Substanzen ermöglicht.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß als lumineszenzfähiger Indikator ein sogenannter Luminophor an der Spitze eines Fiber-Optikkatheters angeordnet ist und über diese Fiber-Optik mit einer Lichtquelle in Verbindung steht, welche ihn zur Lumineszenz-emission anregt. Die durch Berührung mit dem Stoff eintretende Änderung ist mit Hilfe einer optoelektronischen Schaltungsanordnung auswertbar. Dieses ist möglich, indem mit Hilfe einer Fiber-Optik, die als Rückleitung zwischen den emittierenden Luminophor und der Schaltungsanordnung eingeschaltet ist, eine Rückleitung der Strahlung erfolgt. Eine sehr hohe Meßempfindlichkeit kann erzielt werden, wenn nach dem Prinzip der Differenzmessung gearbeitet wird, indem eine Indikatorprobe und eine Referenzprobe Anwendung findet. Diese beiden Proben sind in getrennten Kammern untergebracht, wobei die Kammer mit der Referenzprobe hermetisch dicht abgeschlossen ist und die andere Kammer mit dem Indikator durch eine Membran mit dem zu messenden Stoff in mittelbare Berührung kommen kann. Es ist einmal möglich, die Kammern getrennt voneinander anzuordnen, wobei die Kammer mit der Referenzprobe eine verkürzte Fiber-Optik erhalten kann. Dabei macht es sich jedoch erforderlich, einen Dämpfungsfilter in diese Leitung einzuschalten. Eine andere günstige Variante, besonders bezüglich der Temperaturunempfindlichkeit, wird dadurch verwirklicht, daß beide Meßkammern an der Spitze der Meßsonde angeordnet werden. Es kann sich unter Umständen als günstig erweisen, in die Meßkammer der Indikatorprobe zusätzlich zum Luminophor ein sauerstoffbindendes Mittel als ein Oxydationsmittel zur Aufrechterhaltung des für dynamische Messungen notwendigen Diffusionsgefälles und zur Reduzierung des Sauerstoffpartialdruckes in der Meßkammer auf geringe Werte bei Verwendung von hochempfindlichen Indikatorproben mit einzubringen. Durch Austausch der jeweiligen Luminophore ist es möglich, universell meßbare Meßsonden herzustellen, die zum Nachweis weiterer biologisch aktiver Materialien durch Fluoreszenzlöschung von Fluorochromen oder anderer Luminophore dienen können. Hierzu gehört z. B. die Bestimmung der Kationenkonzentrationen, der Nachweis von Kaliumjodid durch Lumineszenzlöschung bei Tryptophan und Tyrosin und der Nachweis von Halogenen. Als technologische Ausführungsform erweist sich eine Anordnung als günstig, bei der der Stimulierung dienende Fiber-Lichtleiter einen oder mehrere Fiber-Lichtleiter, der zur Ableitung der stimulierten Strahlung dienen, ringförmig umgibt. Bei besonders kleiner Ausführung einer Meßsonde ist es auch möglich, lediglich einen Fiber-Lichtleiter zur Hin- und Rückleitung der Strahlung zu benutzen, indem eine impulsweise Tastung der Lichtquelle und eine phasengerechte Auswertung der Lumineszenzstrahlung erfolgt. Es ist vorteilhaft, wenn die Lichtquelle Strahlung im Ultraviolettbereich aussendet, da durch die UV-Strahlung eine höhere Energie zur Anregung der Lumineszenz als im sichtbaren Bereich zur Verfügung steht. Die Meßsonde zur Konzentrationsbestimmung von Stoffen besitzt den

Vorteil, daß infolge der rein optischen Signalgewinnung keine Gefährdung des Patienten durch Berührung mit spannungsführenden Teilen möglich ist, und daß durch das potentialfreie Messen auch die Gewähr dafür gegeben ist, daß gleichzeitig am Patienten anliegende andere Meßsysteme nicht gestört werden können. Die Erfindung soll nachstehend an Hand eines Ausführungsbeispiels und einer Zeichnung näher erläutert werden. In der zugehörigen Zeichnung ist eine Möglichkeit des Aufbaues einer Meßsonde im Prinzip dargestellt.

Die in der Zeichnung dargestellte Meßsonde stellt einen Fiber-Lichtleitkatheter dar, der aus ein bis drei Fiber-Lichtleitbündeln besteht und an dessen Spitze sich eine den Lumineszenzfähigen Indikatorstoff enthaltene kleine Kapsel befindet. Der in der Kapsel befindliche Luminophor kann in organischen und/oder wäßrigen Lösungsmitteln gelöst oder in Silicagel sowie andere feste Stoffe, z. B. Plexiglas) adsorbiert sein. Der Träger kann somit ein flüssiges Lösungsmittel, aber auch ein fester Stoff, z. B. ein Plastkörper, sein. Flüssige Indikatorproben werden durch eine für Sauerstoff durchlässige Membran vom Meßmedium getrennt. Als Indikatoren können entsprechend dem nachzuweisenden Stoff jeweils verschiedene Luminophore gewählt werden. Der konstruktive Aufbau kann entweder einen einzigen Fiber-Lichtleiter mit einer einzigen Indikatorprobe an der Katheterspitze oder zwei Indikatorproben vorsehen. Im letztgenannten Fall kann sich entweder eine Indikatorprobe an der Katheterspitze und eine in Nähe der gemeinsamen Lichtquelle befinden, oder beide Indikatorproben befinden sich an der Katheterspitze in Verbindung mit drei zu einem Kabel kombinierten Lichtleitern. Die zwei Indikatorproben sind mit je einem Lichtleitkabel versehen. Diese Ausführungsform soll im nachfolgenden an Hand der Zeichnung näher beschrieben werden.

Ein Lichtleitkabel besteht aus drei Fiber-Lichtleitern 1; 2; 3, welche z. B. aus Quarzglas hergestellt sind. Sie münden in einem Ende in ein Gehäuse 4 ein und münden am anderen Ende in eine geteilte Meßkammer 5. In dem Gehäuse 4 sind für die Speisung des Fiber-Lichtleiters 3 eine Lichtquelle 6 zur Erzeugung eines aus UV-Strahlung und sichtbarem Licht bestehenden Strahlengemisches, eine Sammellinse 7 und ein auswechselbares Filter 8 zur wahlweisen Unterdrückung bestimmter Spektralbereiche, vorzugsweise zur Unterdrückung des sichtbaren Lichtes, angeordnet. Ferner befinden sich in dem Gehäuse 4 hinter dem Ausgang der Fiber-Lichtleiter 1; 2 die Anschlußstellen für zwei fotoelektrische Wandler 9. Diese können z. B. Sekundär-Elektronen-Vervielfacher sein. Dem fotoelektrischen Wandler 9 sind zwei austauschbare selektive Filter 10 für die stimulierte Lumineszenzstrahlung vorgeschaltet. Gegebenenfalls ist die Verwendung von zwei Streulinse 11 vorteilhaft. Der die stimulierende Strahlung führende Fiber-Lichtleiter 3 umgibt hinter der Teilungsstelle die beiden für die Rückleitung der stimulierten Strahlung vorgesehenen Lichtleiter 1; 2. Der Fiber-Lichtleiter 3 wird von einer licht- und UV-durchlässigen Scheibe 12 abgeschlossen, durch die hindurch die Lichtleiter 1; 2 geführt und dicht eingepaßt sind. Am Ende ist die Kathetersonde durch eine den äußeren Umfang des Lichtleiters 3 umgebende, in zwei Kammern 13; 14 unterteilte Kapsel 15 abgeschlossen. Diese Kapsel wird mit einer für Sauerstoff durchlässigen Membran ähnlich wie bei membranbedeckten polarometrischen Sauerstoffsonden abgedeckt. Das

Material der Membran kann z. B. Teflon oder Polyäthylen sein. Zur Befestigung der Membran ist ein Klemmring 17 vorgesehen. In Abweichung von der dargestellten Ausführungsform kann an Stelle der Membran eine den Luminophor tragende durchsichtige Platte eingesetzt werden. In diesem Fall ist der Plattenteil über der Bezugskammer 14 nach außen gegen das Meßmedium abgedeckt. Wie das Ausführungsbeispiel zeigt, ist die Kammer 14 geschlossen ausgeführt, d. h., die Membran ist zum Kammerinneren hin verdeckt. Im Falle der Membranbedeckung der Kammer befindet sich in den beiden Teilkammern je ein lumineszenzfähiger Indikator in einem Lösungs- oder Adsorptionsmittel. Fungiert eine präparierte Folie oder eine Plexiglasplatte als Indikatorträger, so können die Kammern leer bzw. luftgefüllt bleiben. Durch die getrennten Kammern wird erreicht, daß die über den Lichtleiter 3 angeregte Lumineszenzstrahlung der Indikatorsubstanz unter sonst gleichen Bedingungen mit und ohne Einwirkung der zu bestimmenden Substanz, vorzugsweise Sauerstoff, gemessen werden kann. Das ist besonders vorteilhaft für die Elimination des Temperatureinflusses auf die Lumineszenzintensität als sekundäre Meßgröße. Die den Kammern zugeordneten Fiber-Lichtleiter sind am Anfang mit Sammellinsen 18; 19 versehen und münden in die an die Sonde angeschlossenen fotoelektrischen Wandler 9, denen ein Differenzverstärker 20 nachgeschaltet ist.

#### Patentansprüche:

1. Meßsonde zur Konzentrationsbestimmung von Stoffen, wie z. B. von Sauerstoff und Kationen, im menschlichen oder tierischen Körper auf der Grundlage der Lumineszenzlösung, dadurch gekennzeichnet, daß ein lumineszenzfähiger Indikator (Luminophor) an der Spitze eines Fiber-Optik-Katheters angeordnet ist, und über diese Fiber-Optik mit einer Lichtquelle in Verbindung steht, welche ihn zur Lumineszenzemission anregt und die durch Berührung mit dem Stoff eintretende Änderung mit Hilfe einer opto-elektronischen Schaltungsanordnung auswertbar ist, indem die oder eine weitere Fiber-Optik als Rückleitung zwischen dem emittierenden Luminophor und der Schaltungsanordnung eingeschaltet ist.
2. Meßsonde nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zwei getrennte Kammern besitzt, wobei in einer Kammer der Luminophor von dem Stoff hermetisch abgeschlossen ist (Referenzprobe) und in der anderen Kammer der Luminophor durch eine Membrane mit dem Stoff in Berührung steht (Indikatorprobe).
3. Meßsonde nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Kammern örtlich getrennt voneinander angeordnet sind und die Fiber-Optik der Referenzprobe verkürzt und durch einen Dämpfungsfilter an die Länge der Fiber-Optik der Indikatorprobe angepaßt ist.
4. Meßsonde nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sich die beiden getrennten Kammern mit der Referenzprobe und der Indikatorprobe an der Spitze der Meßsonde befinden.
5. Meßsonde nach Anspruch 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß sich bei einer Messung der Sauerstoffkonzentration in der Kammer der Indikatorprobe zusätz-

lich zum Luminophor ein sauerstoffbindendes Mittel befindet.

6. Meßsonde nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kammern verschließbare Öffnungen zum Auswechseln der Luminophore besitzen.

7. Meßsonde nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der zur Stimulierung dienende Fiber-Lichtleiter den oder die Fiber-Lichtleiter, die zur Ableitung der stimulierten Strahlung dienen, ringförmig umgibt.

8. Meßsonde nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennung der stimulierenden und der stimulierten Strahlung bei Anwendung von einem Fiber-Licht-

leiter durch impulsweise Tastung der Lichtquelle und eine phasengerechte Auswertung erfolgt.

9. Meßsonde nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle Strahlung im UV-Bereich aussendet.

10. Meßsonde nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die stimulierenden und die stimulierten Strahlungen, die sich auf Grund der dem Lumineszenzvorgang eigenen Frequenzumsetzung fast immer in ihren Frequenzen scharf unterscheiden, durch Filter voneinander getrennt werden.

Hierzu 1 Seite Zeichnungen

